Versuche über Fettbildung in implantierten Organen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von

Wilhelm Grießer

aus Merzhausen.

Freiburg i. Br.

1911.

Versuche über Fettbildung in implantierten Organen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

vorgelegt von

Wilhelm Grießer

aus Merzhausen.

Freiburg i. Br.

1911.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.

Dekan: Prof. Dr. v. Kries. Geheimer Rat.

Referent: Prof. Dr. Aschoff.

Seit Virchow's grundlegenden Arbeiten über die Verfettungsfrage hat dieselbe mehrfache Wandlungen durchgemacht, ohne daß man behaupten könnte, daß eine völlige Klärung derselben trotz aller umfangreichen darauf verwandten Arbeit erzielt worden wäre. Insbesondere zeigt die Diskussion auf dem Kasseler Pathologentag die scharfen Gegensätze, welche sowohl bei chemischer, wie bei morphologischer Untersuchung über die Pathogenese der zelligen Verfettungen zutage treten können. Auf der einen Seite stehen die Verfechter der Anschauung, daß nur auf infiltrativem Wege Fett in die Zellen gelangen könne, auf der anderen Seite die Anhänger der Theorie, daß auch durch Zersetzung der im Protoplasma und Kernsubstanz vorhandenen fetthaltigen Verbindungen ein Sichtbarwerden von Fett zustande kommen kann. Es erscheint mir unnötig, hier an dieser Stelle eine genauere historische literarische Darstellung der verschiedenen Fragestellungen zu geben, da Dietrich in einem sehr sorgfältigen und erschöpfenden Referat in den Ergebnissen der Pathologie erst kürzlich diese Dinge eingehend besprochen hat. Auch in der neuesten Monographie von Kawamura über die Cholesterinsteatose ist die Frage der Fettinfiltration und fettigen Dekomposition eingehend behandelt. Kawamura gibt auf Grund der in der bisherigen Literatur vorliegenden, sowie auf Grund eigener Untersuchungen eine schematische Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten für das Auftreten lipoider Substanzen innerhalb der Zellen, und kommt dabei, wie auch Dietrich, zu dem wichtigen Schluß, daß sowohl die chemischen, wie auch die morphologischen Untersuchungen im wesentlichen zugunsten der von

Ribbert in Kassel vertretenen Anschauung des infiltrativen Vorgangs bei der physiologischen und pathologischen Verfettung in Zellen sprechen. Und stellt man sich auf den Boden dieser Anschauung, so bleiben allerdings, wie es auch Kawamura schildert, noch die verschiedensten Möglichkeiten offen, wie diese Infiltration der Zellen mit Fett zustande kommt, insbesondere wird die Quelle, von der aus das Fett den Zellen zugeführt wird, eine verschiedene sein können. Wissen wir doch, daß bei manchen Vergiftungen z. B. der Phosphorvergiftung ein sehr weitgehender Transport der Fette, aus dem Unterhautfettgewebe in die Leber, den Herzmuskel, wahrscheinlich gemacht worden ist. Gerade über die Quelle der lipoiden Substanzen werden aber noch weitere Untersuchungen nötig sein, ehe wir zu einem völligen Verständnis der Verfettungsfrage gelangen können.

Einer Anregung von Professor Aschoff folgend habe ich mich noch einmal genauer mit jenen Verfettungsprozessen beschäftigt, welche in der Umgebung von Infarkten und vor allem in der Umgebung implantierter Organen auftreten, deren Studium durch die Arbeiten von Foà, Dietrich und Hagemeister und anderen schon wesentlich gefördert worden war. Auch hier war man zu der Überzeugung gelangt, daß es sich bei dem Neuauftreten der Fettsubstanzen um infiltrative Prozesse handeln müsse, welche allem Anscheine nach auf die von der Randzone her stattfindende plasmatische Durchströmung der abgestorbenen Teile zurückgeführt werden mußten. Eine ähnliche Auffassung galt auch für die Fettbildung in den Randbezirken implantierter Organstücke. Erst die chemische Untersuchung, wie sie von Dietrich ausgeführt wurde, ließ Zweifel an der Berechtigung dieser Auffassung aufkommen. Dietrich glaubt aus seinen Untersuchungsergebnissen schließen zu müssen, daß die Fettbildung weniger durch eine Zufuhr von außen, als durch eine Resorption der im Innern der abgestorbenen oder implantierten Teile durch Zellzerfall frei werdenden Fettsubstanzen in den Randpartieen zustande komme, und er faßt daher diese Verfettung als eine resorptive Verfettung auf. Da nun die chemischen Untersuchungsmethoden zurzeit immer noch nicht ausreichend sind, um die verschiedenartigen Lipoidsubstanzen, wie sie beim Fettaufbau einerseits und dem fettartigen Zerfall der Zellen andrerseits auftreten, mit genügender Schärfe auseinanderzuhalten, so ist es leicht verständlich, daß auch die chemischen Methoden zu irrtümlichen Schlüssen führen können; haben wir doch gesehen, daß erst die sorgfältige Berücksichtigung der von Stoerk und Panzer zuerst nachgewiesenen Cholesterinester durch Aschoff und Windaus bei der Nierenverfettung die lange Zeit herrschende Lehre Rosenfeld's von der angeblichen Nichtvermehrung der Fette in solchen Nieren, die schon von Löhlein, Dietrich und Klemperer angegriffen worden war, endgültig zu Fall gebracht hat. Ich habe daher noch einmal mit morphologischen Methoden der Frage näher zu treten versucht und besonders

zwei Wege dabei eingeschlagen; einmal implantierte ich stark verfettete Organe und zwar entweder solche, bei welchen die Verfettung durch Vergiftung mit Phosphor erzeugt worden war, oder solche, wo die Verfettung schon physiologischerweise in besonders hohem Grade bestand, das andere Mal Organe, bei welchen die Fettsubstanzen, bzw. die umhüllenden Eiweißkörper durch Fixierung in Formol vor Resorption einigermaßen geschützt, vor allem aber ein schnellerer autolytischer Zerfall der Protoplasma- und Kernbestandteile so gut wie ausgeschlossen war; und endlich implantierte ich dieselben verfetteten Organe, nachdem sie durch fettlösende Mittel ihres Fettes soweit als irgend möglich beraubt worden waren. Über die Ergebnisse dieser Untersuchungen möchte ich in Kürze berichten.

I. Versuchsreihe.

Implantation von Organen, Leber und Niere, die einer toxischen Verfettung ausgesetzt wurden.

Die Verfettung der Organe wurde in der Weise erreicht, daß Tiere mit Phosphoröl (Emulsion in Mandelöl) injiziert wurden, da bekanntlich der Phosphor eine Verfettung der Organe hervorruft. Der Versuch wurde zuerst an Kaninchen ausgeführt, doch zeigte es sich trotz mancher Modifikationen, daß z. B. in der Niere die stärkste Verfettung nicht in der gewünschten Art zustande kam, nämlich im äußersten Rindengebiete, sondern mehr in den Henle'schen Schleifen und Tubuli recti saß. Schwierigkeiten machte auch die Dosierung, deren verschiedenste Variationen zu keinem bestimmten Ziele kommen ließen. Die Versuche, die nach dem Vorgange von Oppel mit Phosphorpillen, die mit der Schlundsonde eingeführt wurden, unternommen wurden, befriedigten nicht, da sie bei der dort angegebenen Dosis und Zeit nicht das gewollte Maß der Verfettung hervorbrachten. Ganz anders wurde es, als zu diesem Zwecke weiße Mäuse verwendet wurden. Hier zeigte es sich bald, daß bei einer bestimmten Dosis meist innerhalb 1—2 Tagen eine starke Verfettung der Leber und Niere sich einstellte und zwar in ziemlich regelmäßiger Weise. Große Tiere eignen sich dazu am besten. Die Injektionen geschahen nur einmal mit $^1/_2\,\%$ Phosphoröl in der Menge von 0,15—0,25 ccm subkutan in die Bauchgegend. Nach 24—30 Stunden wurden die Tiere mit Äther oder durch Schlag getötet, nachdem schon alles zur Transplantation vorbereitet war. Diese wurde an Kaninchen in die Bauchhöhle vorgenommen, die durch einen Schnitt in der Medianlinie eröffnet wurde, worauf die noch lebenswarmen Stücke hineinversenkt wurden. Auf die in Etagen genähte Wunde kam ein Watte-Kollodiumverband. Nach Ablauf von 3—6 Tagen wurde das Kaninchen getötet, und die Organteile wieder herausgenommen, die meist an der Unterfläche der Leber, dann an der hinteren Bauch-

wand, unter dem Magen, an der Darmserosa oder am Netz verklebt waren. Die Beschaffenheit der Teile war immer sehr brüchig, die Farbe weißlich gelb. Sofortige Fixierung in MÜLLER-Formol. Ein Teil wurde für frische Untersuchung reserviert.

Histologisches Aussehen der experimentell verfetteten Organe.

A. Niere.

1. Färbung: Hämatoxylin-Sudan III. Gefrierschnitte.

Das Bild, das uns die Intoxikation mit Phosphor liefert, ist ähnlich dem einer akuten Nephritis, einer tubulären Nephritis mit hochgradiger Verfettung. An den Glomeruli und der Glomeruluskapsel ist etwas Pathologisches nicht sicher festzustellen; sie sind nicht vergrößert, nur etwas stärker mit Blut gefüllte Schlingen sind vorhanden; jedenfalls aber sieht man nicht eine Spur von Fett in den Glomerulis noch in den Kapselepithelien. Dagegen zeigen die Epithelien der Tubuli contorti die entzündliche Reaktion. Sie sind meist sehr stark angeschwollen, trüb und haben verwaschene Zellgrenzen. Die Anschwellung läßt oft ein Lumen auch in den quergeschnittenen Kanälchen, deren Kerne basal in dem Zellkörper liegen, nicht mehr erkennen. Dieser Unterschied wird beim Vergleich mit dem normalen Präparat deutlich. Die Kerne der Zellen, die Fett enthalten, sind etwas blasser gefärbt als die in den Zellen der Kanälchen ohne Fett; sichtbar sind sie in allen Kanälchen. In allen Präparaten sind stellenweise größere Anhäufungen von Blut im Interstitium der Rinde bemerkbar, wohl Blutaustritte aus den geschädigten Gefäßen.

Vor allem in die Augen stechend ist die exquisite Verfettung der Tubuli contorti. Ihre sämtlichen Epithelien enthalten in großer Menge Fetttropfen von ausnahmslos kugeliger Gestalt. Diese liegen meist an der basalen Seite der Zellen, ihre Größe verhält sich verschieden von den kleinsten noch sichtbaren Fetttröpfchen bis zu der Größe der Nierenepithelkerne. Etwa in der Mitte der verfetteten Epithelien d. h. einwärts von der basalen Fettzone ist eine viel hellere Färbung vorhanden, man sieht dort bläschenartige Gebilde, Vakuolen; das freie dem Lumen des Tubulus zugekehrte Ende der Zelle erscheint wieder dunkler und ist kuppenartig vorgetrieben. Die Kerne selbst sind gut tingiert, die Anordnung der chromatischen Substanzen gut sichtbar. Die Epithelien der Kanälchen, die in ihrem Lumen verfettete, abgestoßene Zellen bergen, enthalten vielfach keine Fetttropfen. In manchen Kanälchen sind die Fetttropfen nur teilweise gefärbt, neben einem sichelförmig gestalteten rotgefärbten Teil ist der andere farblos. Auch finden sich in wenigen Tubuli auch Gebilde, die nach Größe, Anordnung und Gestalt als Fetttropfen anzusprechen sind, die gänzlich ungefärbt geblieben sind. Die Schaltstücke, die HENLE'schen Schleifen und die Tubuli recti zeigen keine Verfettung; auch im übrigen Teil ist das Bild vom normalen Verhalten nicht verschieden.

Die Präparate der Versuche, in denen die Verfettung noch nicht soweit vorgeschritten ist, zeigen vielmehr die oben angeführten ungefärbten Tropfen, daneben solche ganz gleiche Gebilde, die nur zum Teil gefärbt sind. Besonders tritt dies auf in den Tubuli gegen das Mark zu, wo mit starker Vergrößerung Fetttropfen nicht nachweisbar sind. Die Form und Lage, das Aussehen und die verschiedene Größe spricht dafür, daß es Fetttropfen sind. Eine Verwechslung mit den kleineren und gleichmäßig großen Zellgranula kann nicht vorliegen.

2. Färbung: Nilblausulfat; Differenzierung in einer sehr schwachen Konzentration von Essigsäure.

Neben den Besonderheiten der Färbemethode interessiert vor allem das Verhalten des Fettes. Die Farbe desselben ist blau. Die Fetttropfen sind hier in viel größerem Maße nur partiell gefärbt, neben den Tropfen mit sichelförmig gefärbtem Rand finden sich auch mehr unregelmäßig begrenzte gefärbte Körner. Der Grad der Verfettung ist an diesen Präparaten besser zu beurteilen, da das Fett tiefdunkelblau gefärbt erscheint, während das Zellprotoplasma ziemlich hellblau bleibt und die Kerne als blasse Scheiben hervortreten. Auch übersieht man besser die Lagerung der Tropfen und ihre Größe. Eine Abweichung von den oben beschriebenen Verhältnissen in dem Sudanpräparat ist nicht festzustellen.

3. Frische Untersuchung im Zupfpräparat.

Sie ergibt, daß die Zellkerne der Epithelien am lebenswarmen Organ mit Neutralrot ungefärbt bleiben. Es finden sich meist nur glänzende Kugeln von kleinerer wechselnder Größe, die sich mit Sudan nicht färben lassen.

Doppelbrechung ist nicht festzustellen, auch nicht in den Schnittpräparaten, die mit Nilblausulfat gefärbt wurden.

B. Leber.

1. Färbung: Hämatoxylin-Sudan III.

Die Leber erweist sich in viel stärkerem Grade verfettet als die Niere. Man findet fast keine Leberzelle, die nicht Fetttropfen enthält; nur die Zellen in der nächsten Umgebung der Vena centralis machen eine Ausnahme, indem hier sehr wenige meist kleinere Fetttropfen, in manchen gar keine vorhanden sind. Die anderen Zellen der Leberbalken sind dicht mit runden und gleichmäßig gelbrot gefärbten Fetttropfen erfüllt von sehr variierender Größe. Doch kann man sagen, daß die Tropfen nach der Peripherie der Läppchen zu allmählich größer werden, bereits bis zur Größe eines Leberzellkernes, und daß insgesamt die Fettanhäufung peripher etwas überwiegt. Die Kerne sind trotz dieser sehr beträchtlichen Fettinfiltration noch gut zu erkennen, und die Anordnung der chromatischen Substanzen ist deutlich sichtbar. Die Blutgefäße sind normalweit. Ohne Phosphorvergiftung findet sich Fett in den meisten Lebern, und zwar in kleinen Tropfen in den zentralen Zellen vorherrschend und meist nur mit starker Vergrößerung zu sehen. Die Zellen enthalten Kerne, die von verschiedener Größe sind, bis zur doppelten Größe anderer. Die Struktur des Protoplasma ist wabig.

2. Färbung: Nilblausulfat.

Zu den oben beschriebenen Verhältnissen ist weiter nichts hinzuzufügen, als daß die Farbe des Fettes in diesen Präparaten ausnahmslos rot ist, also ein entgegengesetztes Verhalten zeigt gegenüber dem Befund in der Niere.

3. Frische Untersuchung.

Sie gibt uns dasselbe Resultat wie bei der Niere.

Mikroskopisches Resultat der Stücke nach der Implantation.

A. Niere.

1. Hämatoxylin-Sudanpräparat.

Die Implantation der Stücke führt bekanntlich zur pathologischen Organisation, d. h. zu den Vorgängen, wie sie bei Gegenwart von Fremdkörpern, Infarkten im Körper sich vollziehen. Die Fremdkörperwirkung

läßt ein sehr zellreiches, junges Granulationsgewebe entstehen, das das ganze Stück einschließt und den weichen, resorbierbaren Körper allmählich durchwächst und auflöst. Wir finden oft eine dichte Ansammlung von Leukocyten um das betreffende Stück und können dabei konstatieren, daß die sich bildende Kapsel in der Hauptsache aus Leukocyten besteht. Diese Leukocytenzone um das implantierte Stück zerfällt in zwei Schichten, eine äußere im Sudanpräparat lebhaft rot erscheinende, und eine innere, im Sudanpräparat mehr blau aussehende; die äußere zeigt stark verfettete Leukocyten, die innere wenig verfettete Leukocyten. Neben den Leukocyten treten auch größere rundliche Zellen mit rundlichem Kern auf, anscheinend lymphocytärer Abkunft, der Makrophagengruppe angehörig, von denen die kleineren Elemente frei von Fett, die größeren mit Fett beladen sind. Der Wall von Leukocyten dringt nun je nach der Dauer und den besonderen Bedingungen des Versuchs mehr oder weniger weit in das Organ ein, enthält aber immer verfettete Elemente in großer Menge. Die Einwanderung der Leukocyten erfolgt zwischen den Kanälchen dem Verlauf der Kapillaren bzw. Lymphspalten entsprechend. Besonders bemerkenswert ist, daß die am weitesten vorgedrungenen Leukocyten am wenigsten stark verfettet sind.

a) Betrachten wir nun die Veränderungen am eigentlichen Nierengewebe, so sehen wir, daß die Zellen der äußersten Harnkanälchen Fett in meist größeren Tropfen als ursprünglich enthalten, und daß deren Färbung besonders auffällt; sie sind nämlich im Sudanpräparat mehr rotgelb gefärbt. An Stellen, wo der Leukocytenwall noch nicht so tief eingedrungen ist, hat eine vermehrte Ansammlung von Fett stattgefunden; man sieht größere und reichlichere Tropfen als im nicht transplantierten Stück. Ist das Granulationsgewebe schon sehr eingewuchert, so sind in dieser äußeren Peripherie Harnkanälchen fast gar nicht mehr zu finden; hier und dort aber findet man Ansammlungen von ungefärbten glänzenden Tropfen, die nur noch einen sichelförmig gefärbten Rand tragen und der Lage der ursprünglichen Kanälchenepithelien entsprechen.

Bei Versuchen von der Dauer von etwa 3 Tagen sind Absterbeerscheinungen nur in den Harnkanälchen direkt unter der Kapsel zu sehen. Hier sind die Kerne der Epithelien meist nicht zu finden. Feinere Veränderungen sind in der dunklen von Leukocyten überschwemmten Zone nicht zu bemerken. Nach innen von dieser peripheren Zone folgt eine im wesentlichen schon außerhalb des Leukocytenwalles gelegene, welche sich durch ihre blasse Farbe von der Leukocytenzone und auch vom zentralen Gebiet abhebt. Der Grund liegt jedenfalls in der Auslaugung der farbstoffbindenden Substanz im Kern und Protoplasma, da beide hier schwächer gefärbt sind als dort, wenn auch die Kerne noch deutlich sichtbar sind. Im Sudanpräparat könnte man glauben, daß hier Fett geschwunden wäre, aber der Vergleich mit dem Kontrollpräparat zeigt, daß das Fett nicht vermindert ist. Auf diese helle Zwischenzone folgt die zentrale Zone, welche zwar dunkler ist wie die Zwischenzone, aber doch heller wie im Kontrollpräparat. Die Zellgrenzen, Membranae propriae, die Kerne der Epithelien und des Interstitiums färben sich nur schwach, das Protoplasma ist trüb. Auch dies ist auf die beginnende Auslaugung der Chromatinsubstanz zu beziehen, da die Kernumrisse viel weniger deutlich hervortreten als im Kontrollpräparat.

b) Bemerkenswert sind auch die Befunde, die ich mit Nieren solcher Tiere erhielt, bei denen anscheinend die Phosphordosis zu gering war. Die Verfettung der Epithelien war eine relativ geringe. In solchen Nieren finden sich vielfach abgestoßene verfettete Epithelien im Innern der Kanälchen,

während die das Lumen begrenzenden Epithelien zwar eine vakuoläre Auflockerung ihres Kuppenteiles mit zackiger Begrenzung, aber keine stärkere Verfettung aufwiesen. Implantierte man solche Nieren, so ergab sich die merkwürdige Tatsache, daß in den äußeren Schichten des implantierten Stückes, dort wo die Leukocyten bereits eingedrungen waren, diese Kanälchenepithelien jetzt eine auffallende stärkere Verfettung aufwiesen, und zwar auch die an der Wand aufsitzenden, im Kontrollpräparat wenig oder gar nicht verfetteten. Ferner war festzustellen, daß auch die interstitiellen Zellen und diese sogar noch über die äußeren Zonen hinaus Verfettung aufwiesen, ungefähr soweit wie auch Leukocyten in das Gewebe vorgedrungen waren. Auch hier wie in früheren Präparaten war die Leukocytenverfettung außen sehr stark, nimmt nach innen mehr und mehr ab.

c) In den Versuchen, in denen die Phosporvergiftung zu keiner mikroskopisch nachweisbaren Verfettung führte, erhält man das bekannte Bild, wie es schon in früheren Untersuchungen beschrieben wurde. Die Fetteinlagerung schreitet von der Randzone nach innen vorwärts; oft ist sie nur in den Epithelien der äußersten Hälfte der Kanälchendurchschnitte unter der Kapsel vorhanden. Die Leukocyten sind in der Hauptsache frei von Fett. Absterbeerscheinungen wie Kernschwund sind nur in der Peripherie, und zwar in den mit Fett beladenen Epithelien zu sehen.

d) Bei Ausdehnung der Implantation über 5—6 Tage nimmt das Granulationsgewebe sehr stark zu. Die Leukocyten bilden einen dichten Wall um das Organ; die Kanälchen der Nierenrinde sind auseinandergedrängt, auf dem Durchschnitt als abgesprengte Stücke zu erkennen. Die peripheren Reihen der Kanälchendurchschnitte sind stark mit Fett beladen, ebenso auch die große Zahl der Leukocyten, obwohl die Verfettung in dem nicht implantierten Organ die der anderen Versuche nicht übertrifft. Weiter nach innen nimmt sie dann ab, doch nicht so, daß eine Verminderung beim Vergleich mit dem Kontrollpräparat festzustellen wäre. Es hat nur den Anschein, weil in diesen Schichten das Fett schließlich der allein gefärbte Bestandteil ist, und nur die Kerne noch in den inneren Zonen als blaßgefärbte Scheiben hervortreten. Die am weitesten vorgedrungenen Leukocyten sind fettfrei.

2. Nilblausulfat.

ad a) Die Färbung des Fettes ist dieselbe, bläulich bis schwach bläulich, wie in der nicht implantierten Niere in allen Kanälchen bis auf die Randzone. Hier haben wir in den äußersten Kanälchen eine Rotfärbung der Tropfen, die im Sudanpräparat als tiefrot beschrieben sind. Die Fetttröpfchen in den Leukocyten sind schwach blau gefärbt. In der Leukocytenanhäufung um die Kapsel sieht man jetzt zahlreiche größere Zellen, die mit dunkelblau gefärbten Tropfen ganz erfüllt sind und im Sudanpräparat als gelb gefärbt angegeben sind.

ad b) Auch hier kann man das Fett in den Epithelien als rötlich tingiert erkennen. Das interstitiell gelegene ist rötlich-violett. In manchen Schnitten ist diese Rotfärbung des Fettes in den Epithelien der äußersten Peripherie nicht genau festzustellen. Das Fett in der Kapsel und die Fetttropfen in den abgestoßenen Epithelien und ihren Resten sind tiefblau. Der starke Fettgehalt, wie er sich im Sudanpräparat kundgibt, ist hier nicht so hervortretend. An anderen Stellen sieht man noch ein unregelmäßigeres Verhalten, rote und blaue Fetttropfen in nebeneinander gelegenen Kanälchenepithelien.

Die zu den vorn unter d) beschriebenen entsprechenden Präparate weisen

in den Epithelien und interstitiell fast nur blau gefärbtes Fett auf, allein die großen Fetttropfen sind rötlich tingiert.

B. Leber.

1. Hämatoxylin-Sudan III.

Im großen und ganzen sind es dieselben Verhältnisse wie an der Niere. Der Widerstand, den die eindringenden Leukocyten finden, ist offenbar nicht so groß wie dort. Die Prozesse spielen sich wohl mehr in dem Organgewebe selbst ab; die Grenzen der implantierten Stücke sind nicht deutlich zu lokalisieren, man sieht aber innerhalb des Leukocytenwalls mehr zirkumskripte dunkle Zellanhäufungen, die der Anordnung nach offenbar den Lumina der Blutgefäße entsprechen. Die großen Zellkerne innerhalb der Infiltration sind vielleicht die der Leberzellen. Der Prozeß der Auslaugung der Chromatinsubstanz ist scheinbar viel schneller fortgeschritten als in der Niere; denn im ganzen Durchschnitt sieht man die Kerne der Parenchymzellen und des Interstitiums sehr schwach gefärbt. Die Leberzellen sind gleichmäßig getrübt.

Als äußerste Begrenzung haben wir eine Zone von hauptsächlich großen Fetttropfen, deren Lage und Anordnung dafür spricht, daß es die ursprünglich in Leberzellen gelegenen Tropfen sind. Dann folgt die breite Schicht der vordringenden Leukocyten. Innerhalb dieser Schicht ist groß- und kleintropfiges Fett in streifenförmigen Partieen und Inseln in Leberzellbalken vorhanden oder erhalten; denn diese Anordnung läßt vermuten, daß die Leukocyten das Gewebe nur auseinandergedrängt haben. Die Leukocyten selbst zeigen wenig Fett. An diese Zone schließt sich dann unmittelbar das betreffs des Fettgehalts nicht weiter veränderte zentrale Leberstück an, wie es die Phosphorvergiftung mit sich brachte. Die Farbennuance des peripher gelegenen Fettes ist eine mehr rötlich-gelbe im Gegensatz zu dem hellgelben Farbenton des zentralen Teiles. An den Stellen, wo sich die Leukocyten um das implantierte Stück angehäuft haben, sind diese stark verfettet. An Paraffinschnitten kann man sich überzeugen, daß die oben als periphere Fettzone bezeichneten Tropfen Leberzellen angehören müssen; denn sie sind in Struktur dort wie auch innerhalb der Leukocyteninfiltration noch erhalten, nur erscheinen sie zusammengedrängt und verschoben. Mit Ausnahme der Peripherie sind die Kerne noch überall zu erkennen.

Ein anderer Versuch von etwas kürzerer Dauer gibt dasselbe Bild mit der Besonderheit, daß zwischen die Leukocytenzone und dem unveränderten zentralen Teil eine Übergangszone eingeschoben ist, die viel heller ist und wenige kleine Fetttropfen noch aufweist, daß man an eine Veränderung des Fettes denken muß. Wie Paraffinschnitte zeigen, sind die Kerne in der noch erhaltenen Leberstruktur nicht zu finden.

2. Nilblausulfat.

Das Fett in der Peripherie wie im Zentrum des implantierten Stückes zeigt kein divergentes Verhalten, es ist rot gefärbt. Die Leukocyten sind sehr blaß, Einzelheiten sind nicht erkennbar. In der Leukocytenschicht sieht man hier wieder deutlich größere Zellen hervortreten, die an manchen Stellen ziemlich gehäuft liegen und mit Fetttropfen erfüllt sind, die dunkelblau gefärbt sind.

Was noch weiterhin unsere Beachtung verdient, ist die oben angeführte Übergangszone. Sie besteht nämlich hier im Gegensatz zum Kontrollpräparat aus größeren und kleineren Tropfen, wie sie der zentrale Teil des implantierten Stückes auch enthält, sie sind aber hier dunkelblau gefärbt. Eine

Veränderung des Fettes, wie sie im Sudanpräparat vielleicht festzustellen wäre, ist hier nicht festzustellen.

Resultat I.

Bei der Implantation toxisch verfetteter Organe findet zwar eine sichtbare Auslaugung der Chromatinsubstanzen der Kerne wie auch der färbenden Prinzipien des Protoplasmas statt, aber keine sicher nachweisbare Veränderung der Fettsubstanzen. Die Auslaugung der Chromatinsubstanz beginnt am Rande des implantierten Stückes und schreitet langsam gegen das Zentrum zu fort. Außerdem findet zum Teil eine Umwandlung der Fettsubstanzen statt, die sich in einer anderen Färbbarkeit mit Nilblausulfat zeigt. So wird das rot gefärbte Leberzellenfett in der der Auslaugung unterworfenen Zone blau gefärbt. Bleibt nun trotz der Auslaugung der Fettgehalt anscheinend konstant, wenigstens für die relativ kurze Periode der Versuche, so läßt sich umgekehrt eine Vermehrung von Fett bei der Zelleinwanderung feststellen. Diese Fettvermehrung betrifft nämlich die Zellen des implantierten Organs, wobei ebenfalls eine veränderte Färbbarkeit der Fettsubstanz auftreten kann. So werden die ursprünglich blau gefärbten Tropfen der Nierenepithelien in dieser Außenzone jetzt mehr rötlich gefärbt. Ferner zeigt die Zone der einwandernden Leukocyten deutliche Verfettung und zwar am stärksten in der äußeren, am geringsten in den inneren Partieen. Auch die Bindegewebszellen des implantierten Stückes können innerhalb der Leukocytenzone mit Fett gefüllt sein, während sie im Kontrollpräparat frei davon sind. Endlich zeigen auch die lymphocytären Wanderzellen und Fibroblasten des sich entwickelnden Granulationsgewebes wechselnd starke Verfettung. Die Verfettung der autochthonen Gewebszellen sind bezüglich ihrer Färbbarkeit durch die Fettfarbstoffe unabhängig von der Färbbarkeit der Fette im implantierten Organ, welche bei der verfetteten Leber mit Nilblausulfat rot, in der verfetteten Niere blau gefärbt sind.

II. Versuchsreihe.

Implantation von physiologisch verfetteten Organen.

Zu diesen Versuchen wurden Nieren- und Hodenstücke von Katern verwendet, da diese Organe bei höherem Alter der Tiere eine starke Verfettung zeigen. Die Implantation erfolgte in die Bauchhöhle und unter die Haut von Tieren derselben Gattung. Die Dauer betrug 3 bis 5 Tage. Nach dieser Zeit wurden die Stücke wieder entfernt und sofort in Müller-Formol fixiert. Die Gegend, wo die Organe meistens gefunden wurden, war die Bauchwand in der Umgebung der Wunde oder anderorts, und bei dem Kater auch das fettreiche Netz. Die implantierten Teile waren makroskopisch schon stark verändert; intraperitoneal umgab sie ein ziemlich stark entwickeltes lockeres Gewebe, das

bei weiterer Ablösung des Stückes immer verloren ging im Zusammenhang mit der krümelig veränderten grauweißen Oberfläche des implantierten Stückes. Die subkutan untergebrachten Teile waren meist stark deformiert und nur lose im Gewebe verklebt.

Mikroskopisches Aussehen vor der Implantation.

A. Niere.

1. Hämatoxylin-Sudan III.

In dem Bilde der Niere, das uns sonst nichts Abnormes bietet, beobachten wir eine ganz hochgradige Verfettung der Epithelien der Tubuli contorti. Bei schwacher Vergrößerung beherrscht die gelbrote Farbe des Fettes das Bild der Rinde. In einiger Entfernung von der Oberfläche tritt die Protoplasmafärbung der Kanälchenepithelien dann auch etwas mehr hervor. Die Lokalisation der Verfettung entspricht genau der, wie sie bei der Phosphorvergiftung erreicht wird. Fett in kleinen Tropfen ist in den Glomeruluskapseln vorhanden. Nicht verfettet sind aber die Schaltstücke, Sammelröhrchen und Tubuli recti. Bei schwacher Vergrößerung ist auch kein Fett sichtbar in den Tubuli recti der FERREIN'schen Markstrahlen; bei starker Vergrößerung jedoch kann man in den Epithelien feinste Fetttröpfchen erkennen. Die Farbe des Fettes ist eine rotgelbe, die Lage hauptsächlich an der Basis der Zellen. Die Größe der Tropfen variiert sehr, doch überwiegen in den Tubuli der äußeren Zonen Tropfen von der Größe der Zellkerne. Weiter zentral finden sich in der Rinde oft Kanälchen mit kubischem Epithel (HENLE'sche Schleife?), die vorherrschend kleine Tropfen von etwa derselben Größe und oft auch nicht im ganzen Durchschnitt solche enhalten. Interstitiell liegt kein Fett.

2. Nilblau.

Die Fetttropfen in der Peripherie der Rinde sind deutlich rot. Noch immer, wo das Gesamtbild ein etwas dunkleres ist, tritt diese Rotfärbung nicht so klar hervor; denn man findet Kanälchen mit kubischen Epithelien, die neben rot gefärbten auch blau tingiertes Fett in sich bergen. Besonders bemerkenswert ist, daß die kleinen Fetttröpfchen in den Epithelien der geraden Kanälchen durchweg blau sind.

B. Hoden.

1. Hämatoxylin-Sudan III.

Das normalerweise hier auftretende Fett befindet sich im Interstitium zwischen den Hodenkanälchen, deren Zellen selbst frei sind. Die Fetttropfen sind von wechselnder Größe und scheinen in Zellen zu liegen, die oft so erfüllt sind, daß man nur einen großen Fetttropfen zu erkennen glaubt, in dessen Mitte der Kern als blauer Punkt hervortritt. Vereinzelt große Fetttropfen sind im lockeren Gewebe unter der Tunica albuginea zu sehen.

2. Nilblausulfat.

Bei dieser Färbung läßt sich feststellen, daß im Interstitium die Verfettung der Zwischenzellen eine feinkörnige ist. Sie erweist sich als nicht so stark wie bei Betrachtung des Sudanpräparats, da die Tropfen sich viel besser isolieren. Die Farbe aller dieser ist tiefblau. Die großen Fetttropfen unter der Tunica albuginea sind rot.

Mikroskopisches Aussehen nach der Implantation.

A. Niere.

1. Hämatoxylin-Sudan III.

Die Implantation erzeugt unter diesen Verhältnissen dieselben Erscheinungen wie in den vorhergehenden Versuchen der ersten Reihe. Ein dichtes zellreiches Granulationsgewebe umgibt die Stücke, dringt zwischen den Harnkanälchen vor, sie auseinanderdrängend, und besteht vorwiegend aus Leukocyten, die verfettet sind. Die Epithelien (selbst) der Kanälchen der äußersten Reihe scheinen viel mehr mit Fett beladen zu sein als im normalen Präparat; es ist dies an allen schon normal Fett enthaltenden Tubulis festzustellen und hat seinen Grund jedenfalls in der plasmatischen Durchströmung. Die Fetttropfen sind erheblich größer als in den nicht transplantierten Stücken, anscheinend gequollen durch Verflüssigung und Zusammenfluß. Eine sichere Vermehrung ist in der Glomeruluskapsel anzunehmen; denn die schon vorher vorhandenen wenigen kleinen Fetttropfen machen die jetzt sichtbare starke Anhäufung von Fett innerhalb der Kapsel und des Halsteiles nicht wahrscheinlich. Weiterhin ist aber eine Vermehrung in vorher freien Kanälchenepithelien nach innen von der Leukocytenzone nicht nachzuweisen. Besonders interessant ist das Bild in dem Markteil. Auch hier sind die Leukocyten sehr weit vorgedrungen und sind sämtlich außerordentlich stark verfettet. Manche Tubuli recti enthalten in ihrem Lumen ganze Cylinder von verfetteten Leukocyten. Die gleichen Bilder finden sich auch an den Durchtrennungsflächen des implantierten Stückes, hier sind größere Tropfen zu finden. Absterbeerscheinungen, wie Kernschwund, Verwaschensein der Zellgrenzen, Fehlen der Färbung sind nur in der äußersten Schicht des implantierten Stückes zu beobachten. Innerhalb der Leukocytenzone sind die Kerne noch leidlich gefärbt, in der äußersten Rinde gar nicht, nach dem Zentrum des überpflanzten Stückes sind sie nur wenig verändert.

Die subkutane Implantation ergibt dasselbe Resultat wie die intraperitoneale, aber in geringerem Grade.

2. Nilblau.

Die Fetttropfen der Kanälchenepithelien der Rinde sind rot. Die dichteste Leukocytenansammlung liegt meist in einiger Entfernung von der Grenze des Stückes und in dieser Höhe beginnt auch das wechselnde Verhalten der Färbung der Tropfen, wie sie schon für das normale Präparat beschrieben wurde. Doch mit größerer Regelmäßigkeit zeigt es sich hier, daß das Fett in manchen Tubuli contorti etwas verschieden gefärbt ist am Rande, wo es mehr violett erscheint als in der Mitte; hier ist es rötlich. Parallel damit geht ein Unterschied in der Größe der Tropfen, jene mehr basal gelegenen sind klein, diese größer. Blau sind immer die Tröpfchen der Leukocyten, auch im Mark. Dieselbe Farbe findet sich auch in den Epithelien der Glomeruluskapsel.

B. Hoden.

1. Hämatoxylin-Sudan III.

In den groben Veränderungen wiederholt sich der Befund. Der Teil der Peripherie des Stückes, den die Leukocyten schon überschritten haben, scheint eine Vermehrung des Fettes aufzuweisen. Auch ist die Farbe different, leuchtend rotgelb. Weiter nach innen liegen neben den hier stark ver-

fetteten Leukocyten größere und kleinere Fetttropfen, wie sie im unveränderten Zentrum und im normalen Präparat in gleicher Menge sich befinden, anscheinend in Zellen, deren Kontur nicht mehr erkennbar ist. An manchen Stellen beobachtet man Fett auch innerhalb der Hodenkanälchen, kleine Fetttropfen in Zellen, auch größere. Ebenso sind die Bindegewebszellen der Tunica albuginea selbst, die normal frei von Fett ist, mit Fetttröpfchen beladen.

2. Nilblausulfat.

In der Peripherie treten neben den ursprünglichen, blaugefärbten auch rote Fetttropfen auf, und zwar besonders in der Ausdehnung der Leukocytenzone unter der Hodenhülle. Diese selbst enthält kleine blaue Fetttröpfchen in ihren spindligen Zellen. An der künstlichen Schnittfläche, die den Hoden halbierte, erkennen wir folgendes: Das Fett in den Leukocyten und Zwischenzellen der äußersten Zone ist blau, während die nächstfolgende, im Sudanpräparat leuchtend rotgelbe Zone von Fetttropfen im Interstitium, rötlich ist. Die Farbe des Fettes in den Zwischenzellen des Zentrums ist blau geblieben.

Resultat II.

Auch aus dieser Versuchsreihe mit der Implantation physiologisch verfetteter Organe geht hervor, daß nicht nur sehr schnell eine Einwanderung leukocytärer Elemente in die äußeren Schichten der Organe hinein erfolgt, sondern daß dabei auch eine Umwandlung des in den Zellen des Organs vorhandenen Fettes erfolgt. Diese Umwandlung besteht in einer verschiedenen Färbbarkeit, indem die Fette jetzt vorwiegend mit Sudan leuchtend rotgelbe, mit Nilblau blaue Farbe annehmen, andererseits auch im ganzen vermehrt erscheinen. Ob es sich dabei um wirkliche Zufuhr von Fett oder um einfache Quellung und Konfluenz feiner Fetttropfen handelt, ist sehr schwer zu entscheiden. Da aber gleichzeitig auch in den Zellen der Tunica albuginea, die vorher ganz fettfrei war, Fett auftritt, so muß wohl an einen Fettimport gedacht werden. Bemerkenswert ist noch, daß diese anscheinende Fettvermehrung stattfindet, während gleichzeitig ein deutliches Absterben der Zellen und Auslaugung der färbenden Substanz an dem Kern beobachtet werden kann. Die einwandernden Leukocyten zeigen so gut wie stets eine bläuliche Färbung der Fette in ihren Fetttröpfchen im Nilblaupräparat, als Beweis dafür, daß es sich nicht einfach um Neutralfette handelt. Besonders beachtenswert ist die starke Verfettung der Leukocyten, welche in die geraden Harnkanälchen eingewandert sind. Hier kann eine Resorption von Fettsubstanzen in größerem Maßstabe kaum vorliegen, da im Kontrollpräparat die Epithelien der Sammelröhren so gut wie gar nicht verfettet sind und im implantierten Stück eine Auflösung dieser Zellen noch nicht festzustellen ist. In den zentralen Abschnitten, wohin die Leukocyten, anscheinend auch der Plasmastrom kaum hingelangt sind, verhält sich die Fettfärbung wie im normalen Organ. So muß man zum Schlusse kommen, daß eine Auslaugung

vorher vorhandenen Fettes aus den zentralen Abschnitten nicht stattgefunden hat, daß vielmehr umgekehrt ein Import von Fett in den peripheren Schichten zustande gekommen ist. Eine Auflösung der Zellen der zentralen Abschnitte, welche unter autolytischer Zersetzung das Material nach der Peripherie hätte frei machen können, ist nicht festzustellen.

III. Versuchsreihe.

Implantation von besonders vorbehandelten Organen.

1. Implantation von toxisch verfetteten Organen, deren Fett aber vorher extrahiert wurde.

Nachdem die Verfettung auf die früher ausgeführte Weise mit Phosphor ausgeführt war, wurden eine Niere und ein Stück Leber jeweils zuerst in 96 % Alkohol gelegt, der nach einem Tage durch absoluten Alkohol ersetzt wurde. Dieser wurde einmal gewechselt, worauf die Stücke je einen Tag in Äther-Alkohol und Petroläther blieben. Zum Schlusse wurden sie noch einmal mit absolutem Alkohol behandelt und dann in die Bauchhöhle eines Kaninchens implantiert.

Mikroskopisches Aussehen der Kontrollstücke.

A. Leber.

1. Hämatoxylin-Sudan III.

Die auf obige Weise vorbehandelten Organe weisen kein Fett mehr auf. Es ist dies trotz der reichlichen Verfettung, wie sie die Leber zeigt, verschwunden. An sonstigen Veränderungen ist zu bemerken, daß die Grenzen der Leberzellen deutlich sind, das Protoplasma ist nur sehr wenig gefärbt und zeigt eine netzartige Anordnung, ist also vakuolisiert. Die Kerne der Leberzellen und KUPFFER'schen Sternzellen sind ohne Ausnahme gut dargestellt, die chromatische Substanz deutlich sichtbar.

2. Nilblau.

Irgend etwas Besonderes bringt diese Färbung nicht zum Ausdruck.

B. Niere.

1. Hämatoxylin-Sudan III.

Wir haben hier die analogen Verhältnisse. Fett sieht man nicht mehr, dagegen in der Rinde blasse, vakuolisierte Epithelzellen, deren Kerne alle sehr gut gefärbt sind.

2. Nilblau.

Derselbe Befund wie bei der Leber.

Mikroskopisches Aussehen der implantierten Stücke.

A. Leber.

1. Sudan-Hämatoxylin.

Die Reaktion auf die Implantation dieser Organe ist keine so hoch-

gradige wie bei Implantation frischer Organe. Das Granulationsgewebe ist bei weitem nicht so stark entwickelt, vor allem ist es nicht so zellreich; man sieht hier mehr Fibroblasten als dort; die Leukocyten scheinen Schwierigkeiten zu finden, in größerer Menge in die Stücke einzudringen, doch kann ihr Vordringen je nach der Dauer der Implantation auch ein tiefes sein. Das Zentrum der Stücke ist jedoch meist frei von Veränderungen. In dem umgebenden Gewebe sind auch schon neugebildete Kapillaren. Man sieht also von der Peripherie gegen das Zentrum fortschreitend ein zusammenhängendes Netz von feinen Zellzügen, Leukocyten und KUPFFER'schen Sternzellen, deren Kern deutlich blau ist, und die von feinen Fetttropfen ohne Ausnahme erfüllt sind. Ebenso enthalten auch die Bindegewebszellen und sonstigen Zellen an der Oberfläche der Stücke reichlich Fetttropfen. Alle diese Erscheinungen steigern sich mit der längeren Dauer der Versuche und besonders dort, wo eine künstliche Trennung der Stücke vorgenommen wurde. Durch dieses Bild wird die Anordnung der Leberzellenbalken sehr deutlich. Die Kerne der Zellen und deren Protoplasma haben an Färbbarkeit verloren, soweit der Exsudatstrom, an dem Vorhandensein der verfetteten Zellen gemessen, das Organ durchspült hat. In der Mitte der Stücke sind keine Veränderungen. In einem Versuch, wo wegen zu kurzer Dauer der Vorbehandlung noch Fetttropfen in dem ganzen Stück zerstreut in den Zellen vorkommen, ist ein reichlicheres Granulationsgewebe vorhanden, es sind reichlich Leukocyten eingewandert und hinter dieser Leukocytenzone ist sehr viel Fett in sämtlichen Zellen aufgespeichert von hellroter Farbe; an der gegenüberliegenden Seite des Stückes ist dagegen Fett in größeren Tropfen interstitiell lokalisiert, während die sichtbaren Leberzellen hier frei sind, ihre Kerne gut nachzuweisen sind. Da die sonstigen Veränderungen infolge der kürzeren Dauer nicht soweit vorgeschritten sind, markiert sich die Auslaugungszone gut in einem blassen Gebiet vor den Leukocyten.

2. Nilblau.

Das Fett an der Außenfläche ist blaugefärbt, innerhalb des Organes nur schwer wiederzufinden. Sehr spärlich kann man dort interstitiell blaue Tropfen nachweisen.

B. Niere.

1. Hämatoxylin-Sudan.

Wir stellen hier den analogen Befund fest. Nur scheint es den Leukocyten noch schwerer geworden zu sein, in das Organ einzudringen; sie haben vielfach nur einen kleinen Teil der Rinde durchschritten. Die Veränderungen am eigentlichen Parenchym sind ebenfalls dieselben. Der Unterschied zwischen gewöhnlicher Oberfläche und Schnittfläche tritt hier noch mehr hervor. Von dieser aus hat in ganzer Ausdehnung eine viel stärkere und gleichmäßige Einwanderung von verfetteten Leukocyten stattgefunden als von der Oberfläche aus. Auch interstitiell liegt Fett an diesem künstlichen Rande des Stückes. Die Hauptmasse des Fettes liegt aber in den Leukocyten, in den Lumina der Kanälchen, in denen die Leukocyten weithin zu verfolgen sind.

2. Nilblau.

Das Fett im Granulationsgewebe an der Außenfläche ist blau, das im Innern läßt sich schwer als blau gefärbt erkennen.

Resultat III, 1.

Die Versuchsreihe diente dazu, festzustellen, ob bei Transplantation von verfetteten Organen, wo das Fett durch länger dauernde Alkohol- und Ätherbehandlung extrahiert war, ähnliche Veränderungen auftreten, wie bei Transplantation der frisch verfetteten Organe. Das Resultat ist, daß zwar die Entwicklung der Organisationszone etwas gehemmt erscheint, insbesondere die Zahl der einwandernden Leukocyten vermindert ist, weil anscheinend das alkoholfixierte Gewebe der Einwanderung Widerstand entgegensetzt. Trotzdem finden sich aber die gleichen Bilder der Verfettung in den Leukocyten und Fibroblasten des Granulationsgewebes. Die Nilblaufärbung ergibt, daß auch dieses Fett in der Regel kein Neutralfett, sondern eine andere Lipoidsubstanz sein muß. Gegen eine resorptive Herkunft aus den implantierten Organen spricht wohl der Umstand, daß irgendwelche stärkere autolytischen Vorgänge in demselben fehlten, ja selbst in der Peripherie des implantierten Stückes die Kernfärbung und die Zellstruktur noch ganz leidlich erhalten war. Die Parenchymzellen der implantierten Organe verhielten sich bezüglich des Fettgehalts völlig negativ, soweit nicht noch Reste von Fett trotz Alkohol-Ätherbehandlung in ihnen erhalten geblieben war. Nur in der Leber zeigten sich sehr merkwürdige Bilder, indem nämlich die Leberzellen der äußersten Schichten wieder Fett aufwiesen, und sich auch bis in das Zentrum hinein vereinzelt stark fettartige Zellen vorfanden, die in dem nicht implantierten Kontrollpräparat fehlten. Wie diese Fettbildung in einer abgetöteten alkoholfixierten Zelle möglich ist, läßt sich schwer feststellen. Wegen dieses überraschenden Ergebnisses habe ich die Versuche mit Alkohol-Äther fixierten Organstücken, aus denen, wie das Kontrollpräparat zeigt, jegliches nachweisbare Fett verschwunden war, noch zweimal wiederholt und zwar sowohl mit Nieren- wie mit Lebergewebe. Die Ergebnisse dieser Versuche waren nicht so eindeutig, wie beim oben beschriebenen Versuch, jedoch fanden sich auch hier unabhängig von der leukocytären Einwanderung in den Spalträumen des implantierten Gewebsstückes freiliegende Fettkörnchen, deren mechanisches Verschleppen aus der fetthaltenden Kapsel mit dem Mikrotommesser mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Die gesetzmäßige Ablagerung dieser Tropfen spricht vielmehr für einen Transport und Niederschlag aus dem plasmatischen Strom und erinnert durchaus an den allerdings viel gewaltigeren Transport, den Derewenko in den Elektrolysefeldern der Niere innerhalb des abgestorbenen Gewebes und in seiner Umgebung beobachten konnte. Neben diesen freiliegenden Fetttröpfchen finden sich aber auch wieder, wenn auch sehr spärlich in den abgetöteten Nieren und Leberzellen Fetttröpfchen, die erst nach der Implantation, wie die Kontrollpräparate lehrten, in den Zellen aufgetreten sein konnten. Ich kann daher den oben angeführten Befund von

Fettniederschlägen in abgetöteten Zellen nicht als eine irrtümliche Beobachtung ansehen, muß freilich die Erklärung für diesen eigenartigen Vorgang dahingestellt sein lassen; vielleicht handelt es sich auch hier nur um einen einfachen Niederschlag oder eine einfache Verdichtung des mit dem Plasmastrom auch in die Zellen eindringenden Fettes.

2. Implantation von toxisch verfetteten Organen, die vorher in Formol fixiert wurden.

A. Leber.

Hämatoxylin-Sudan III.

Bei dem schon vorher vorhandenen starken Fettgehalt läßt sich nur sehr schwer beurteilen, ob quantitative Veränderungen betreffs des Fettgehaltes an der Randzone vorliegen. Feststellen können wir nur, daß das Fett im Randbezirk einen anderen Farbenton hat; es ist nämlich leuchtend rotgelb gegenüber dem andern gelbroten. Die Größe der Fetttropfen hat sich hier nicht geändert. Besonders zeigt sich dieses Verhalten an der künstlichen Bruchfläche. Ferner sehen wir, daß die Leukocyten nur in geringer Menge eingedrungen sind und auf ihrem Wege das Lebergewebe ganz unverändert ließen und nur beiseite schoben, wo sie etwa in lockere Spalten und besonders an der Schnittfläche eindrangen. Fett zeigen sie nicht in solcher Menge wie bei den vorhergehenden Versuchen. Die Kernfärbung ist an der Peripherie wie in der Mitte des Stückes vorhanden, auch sonst findet sich keine Veränderung. In einem anderen Versuche, wo sich ein reichliches Granulationsgewebe um das implantierte Stück entwickelt hatte, sieht man sich enttäuscht, nur so wenig verfettete Zellen an der Grenze zu finden. Bei Nilblausulfatfärbung dagegen ergibt sich, daß doch reichlich Fett vorhanden ist und zwar sowohl in den Bindegewebszellen wie in den Leukocyten. Es ist in diesen Zellen deutlich der Zellform gemäß angeordnet und liegt in einer Zone, die nur etwas entfernt ist vom Rande der implantierten Leber, also wieder hinter den fettfreien Leukocyten der vordersten Reihe, die aber hier nur wenig in das Organ eindringen konnten. Ihre Farbe ist durchweg blau. In dem entsprechenden Stücke, das nur von Fett befreit und dann transplantiert wurde, ist ein wesentlicher Unterschied nicht zu erkennen. Da die Leukocyten etwas mehr als dort eindringen konnten, sehen wir Fetttropfen auch an der Grenze (in Leberzellen?) und im Granulationsgewebe. Die Zellkerne sind in dieser äußersten Partie nur schwer zu erkennen, die Leber sonst frei von sichtbarem Fett. Mit Nilblau färbt sich hier das Fett blau.

B. Niere.

Wenn uns die Implantation der Leberstücke keine so deutlich positiven Resultate ergab, so geben uns die Parallelversuche mit den Nieren wieder das bekannte Bild. Das Granulationsgewebe um die Stücke enthält sehr reichlich verfettete Zellen. Was uns besonders auffällt, ist der Befund an der künstlichen Schnittfläche sowohl in Rinde wie im Mark. Hier wie dort hat eine reichliche Leukocyteninfiltration stattgefunden, vom Rande gegen das Innere zu abnehmend. Manche Sammelröhrchen und Tubuli recti, jedenfalls die, die in der Schnittfläche durchtrennt wurden, sind bis hoch hinauf mit Leukocyten ausgestopft. In der Nähe der Schnittfläche des Rinden- und Markgebiets ist die Lage der Leukocyten sonst interstitiell; hier hat ihr Eindringen nicht entfernt so stark stattgefunden. Diese Leukocyten ent-

halten alle ohne Ausnahme zahlreiche kleine Fetttropfen. Eine Fettabnahme in den Kanälchen der Rindenpartie oder sonstige Veränderungen sind nicht festzustellen.

Mit Nilblau färben sich diese Tröpfchen blau.

An dem entsprechenden, vorher extrahierten und implantierten Stück ist ebenfalls nichts Abweichendes festzustellen, im Gegenteil, das Bild ist noch deutlicher im obigen Sinne. Die Entwicklung der Leukocytenzone und ihre Verfettung ist reichlicher. Die Kanälchen der Rinde sind völlig fettfrei.

Mit Nilblau tingieren sich auch hier die Fetttropfen rot.

Resultat III, 2.

Bei diesen Versuchen war beabsichtigt, fetthaltige Organe so zu fixieren, daß eine Auslaugung des Fettes soweit wie irgend möglich verhindert wurde, eine autolystische Zersetzung ebenfalls wenigstens für längere Zeit hintangehalten wurde. Die zu diesem Zwecke mit Formol fixierten Organe zeigten nun in der Tat nach der Transplantation keine Veränderung des Fettgehaltes. Freilich war ja mit der Formolfixierung eine Auslaugung des Fettes noch nicht ganz unmöglich gemacht, wenigstens nicht gegenüber einer chemisch fettlösenden Substanz wie Alkohol und Äther. In den implantierten Formolorganen konnte man nun sehr leicht die Entwicklung einer allerdings recht geringen Granulationszone feststellen, deren Leukocytenschicht nur ganz wenig in das Organ vorgedrungen war. Die Verfettung der Leukocyten und der Fibroblasten war trotz des starken Fettgehaltes der Organe eine sehr geringe, und auf die Färbung des Fettes in den Zellen kann ich in diesem Falle kein so großes Gewicht legen, weil die Fetttropfen hier in den Nilblaupräparaten rötlich gefärbt schienen im Gegensatz zu allen anderen Versuchen. Um so eher könnte man daran denken, daß hier doch eine Aufnahme von Fettsubstanzen aus dem formolfixierten Organ in die Leukocyten hinein stattgefunden habe. Deswegen habe ich noch Kontrollversuche mit gleichen formolfixierten Organen, aber nach stattgehabter Alkoholbehandlung gemacht; obwohl hier das Fett so gut wie völlig extrahiert war, war trotzdem die Verfettung der Leukocytenzone in gleicher Weise, ja sogar zum Teil stärker ausgesprochen, wie bei den einfachen formolfixierten Organen. Das alles spricht dafür, daß ein die Leukocyten begleitender Strom Fett in das implantierte Organ transportiert, nicht aber dafür, daß die Leukocyten Fett aus den Organen aufnehmen, wenigstens nicht unter den von mir geschilderten Bedingungen. Wie wichtig die Beschaffenheit der Widerstände für das Eindringen der Leukocytenzone ist, geht vor allem daraus hervor, daß in der mehr locker gebauten Niere die Leukocytenzone an sich stärker war, als in der Leber, und besonders stark dort, wo die Leukocyten ungehindert von der Schnittfläche aus in das Lumen der geraden Harnkanälchen eindringen konnten.

3. Implantation von fixierten physiologisch verfetteten Organen, Niere und Hoden vom Kater.

Es ergibt sich dasselbe Resultat, wie es in den vorigen Versuchen beschrieben wurde. Mit der Dauer der Implantation an Masse zunehmend dringen die Leukocyten, die verfettet sind, in den Körper ein, am leichtesten von der Schnittfläche aus, oder an kapselfreien Stellen der Rinde, so daß wir in Glomerulis und vorher fettfreien Kanälchen der Rinde, andrerseits im Lumen von Sammelröhren und Tubuli recti die verfetteten Leukocyten wiederfinden. Um diese Verhältnisse recht klar zu machen, wurden viereckige Stücke, aus Mark und Rinde bestehend, transplantiert. Auch die Zellen um die Teile herum enthalten Fetttropfen. Im übrigen hat sich das mikroskopische Bild nicht geändert bis auf die peripher gelegenen Kanälchendurchschnitte, wo die Färbung des Fettes der Epithelien sich in der Weise veränderte, daß sie eine leuchtend rote wurde.

Die Färbung der Tropfen mit Nilblau ist blau.

B. Hoden.

Eine Änderung der Verhältnisse tritt nicht ein. Die verfetteten Leukocyten dringen zwischen den großen vorher schon fetthaltigen Zwischenzellen ein. Die Bindegewebszellen der Tunica albuginea enthalten ebenfalls Fetttropfen.

Resultat III, 3.

Die letzte Versuchsreihe, welche beabsichtigte, die Veränderung der formolfixierten physiologisch verfetteten Organe festzustellen, liefert im Prinzip so ähnliche Bilder, wie sie in der vorigen Versuchsreihe geschildert wurden, daß eine neuere Erörterung unnötig ist. Jedenfalls ließ sich auch hier trotz der Ausschaltung autolytischer Prozesse eine Verfettung in der Zone der einwandernden Leukocyten in ganz ähnlicher Weise wie bei Implantation nicht fixierter Organe feststellen, also auch hier ein Beweis oder wenigstens eine Stütze für die Anschauung, daß ein Fettimport in das implantierte Organ statthat.

Schlußbetrachtung.

Die interessanten Versuche von Dietrich, welche derselbe zur Lösung der Verfettungsfrage an implantierten Organen vorgenommen hatte, brachten ihn, wie oben gesagt, zur Überzeugung, daß beim Auftreten des Fettes in der Abkapselungszone eine Art Resorptionsverfettung vorliege. Wenn in der Tat, wie er es annimmt, die in dem Grenzgebiet der Infarkte und in den Kapseln der implantierten Organe auftretende Verfettung im wesentlichen eine Resorptionsverfettung ist, d. h. vom abgestorbenen oder implantierten Organe stammt, so können natürlich nur zweierlei Möglichkeiten vorliegen; entweder werden die in den Zellen des implantierten Organs bereits gespeicherten mikroskopisch nachweisbaren Lipoide mobilisiert und als solche oder in veränderter Form durch den Auslaugungsstrom zur Peripherie gebracht, um dort in den

Zellen des Kapselgewebes niedergeschlagen zu werden, oder es handelt sich um Lipoide, welche einen integrierenden Bestandteil der Kerne und der Protoplasmastruktur bilden und als solche dem Mikroskop nicht sichtbar sind, sondern erst beim autolytischen Zerfall frei werden, um dann ebenfalls durch den Auslaugungsstrom verschleppt zu werden. Meine Versuche haben beide Möglichkeiten berücksichtigt, nachdem zunächst einmal das tatsächliche Auftreten einer Verfettungszone um die implantierten Organe festgestellt worden war. Der Unterschied gegenüber früheren Versuchen ist nur der, daß ich absichtlich stark verfettete Organe für die Implantation benutzte und zwar solche, bei denen durch Giftwirkung eine Art autolytischen Zerfalls der Zellen schon eingeleitet worden war, und andrerseits solche, wo eine rein physiologische Speicherung vorlag. Zur ersten Kategorie gehören die Organe der phosphorvergifteten Tiere, zur zweiten vor allem die Organe des Katers. Man hätte erwarten sollen, daß bei der Implantation der durch Phosphor geschädigten Organe ein viel schnellerer Zerfall der Zelle eine Auslaugung der gespeicherten Lipoide und ein Freiwerden der an Kern und Protoplasma gebundenen Lipoide hätte stattfinden müssen im Vergleich zu den Verhältnissen bei der Implantation von physiologisch verfetteten Organen. Aber ein derartiger Unterschied konnte in keiner Weise festgestellt werden. Andrerseits suchte ich umgekehrt Organe zu implantieren, bei denen durch Alkohol-Ätherbehandlung vorher gespeichertes Fett so gut wie gänzlich entfernt wurde, also eine Wanderung der gespeicherten Fette vom Zentrum zur Peripherie nicht stattfinden konnte. Trotzdem fand sich auch hier das übliche Bild der reinen Verfettung in der Organisationszone. Und endlich verhinderte ich den autolytischen Zerfall des implantierten Gewebes durch vorhergehende Formolfixierung, um so das Freiwerden von Fettsubstanzen ebenfalls so gut wie unmöglich zu machen, wenigstens für die Zeit der Versuchsdauer. Und trotzdem stellte sich die typische Verfettung in der Organisationszone ein. Da es sich aber um die Implantation formolfixierter fetthaltiger Organe handelte, so wurde vorsichtshalber auch das Fett extrahiert, so daß weder ein Transport gespeicherten Fettes noch durch Zersetzung freiwerdender Lipoide statthaben konnte. Und auch unter diesen Bedingungen blieb die Verfettung der Organisationszone nicht aus.

Somit mußte ich notgedrungen zum Schlusse kommen, daß nicht in dem implantierten Organ, sondern in der Umgebung desselben die Quelle für die Fettablagerung in der Organisationszone zu suchen sei, daß also nicht ein Fettresorption von innen, sondern ein Fetttransport von außen vorliegen musse. Freilich war ja in den verschiedenen Versuchsreihen die Stärke der Verfettung verschieden, aber sie war so gut wie stets konform der Stärke des Leukocytenstromes, der sich in das implantierte Stück ergoß, so daß man daraus schließen konnte, daß

mit der wechselnden Intensität der Leukocyteneinwanderung auch ein Wechsel in der Intensität der plasmatischen Durchströmung vorhanden sein mußte. Es war ja auch selbstverständlich, daß ein frisches implantiertes Organ den einwandernden Leukocyten und dem eindringenden plasmatischen Strom einen viel geringeren Widerstand entgegensetzen würde, als ein in Alkohol fixiertes, und dieses wiederum einen geringeren, als ein in Formol fixiertes, wie es ja schon die Versuche von Orth und Lange für die Cornea gezeigt haben. Es erklären sich also alle wechselnden Verhältnisse mit der Theorie des plasmatischen Fetttransports von außen. Gegen die Annahme, daß etwa die gespeicherten Fette unverändert aus dem Zentrum zur Peripherie transportiert wurden, spricht die Tatsache, daß die Leukocytenzone fast bei allen Versuchen ein ganz anders gefärbtes Fett enthielt, wie das gespeicherte Fett in dem implantierten Organ. Andrerseits muß hervorgehoben werden, daß gerade die innerste Leukocytenzone, welche am ehesten mit einem Resorptionsstrom zusammenstoßen könnte, nicht oder nur wenig verfettet war, die äußeren Schichten dagegen sehr reichlich. Und endlich muß bemerkt werden, daß in allen Versuchen, wenigstens für die relativ kurze Dauer, eine nachweisbare Verminderung des Fettes in keiner der verschiedenen Versuchsreihen mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte, daß vielmehr umgekehrt in den peripheren Zellschichten der implantierten Organe selbst eine Zunahme von Fett angenommen werden mußte. Wunderbar war freilich, daß diese Fettanhäufung in den Zellen der implantierten Organe nach einem Versuche sogar noch dann stattfand, wenn das Organ durch Alkohol-Ätherbehandlung vorher vollständig fixiert worden war. Eine Erklärung für diese merkwürdige Tatsache vermag ich nicht zu geben.

Es ergibt sich so der Schluß, daß trotz der anscheinend überzeugenden Versuche Dietrich's Resorptionsverfettung für die Fettablagerung in den Abkapselungsgebieten implantierter Organe noch nicht sichergestellt ist, daß vielmehr die morphologischen Untersuchungen für den Fetttransport von der Umgebung her sprechen in Übereinstimmung mit der von Hagemeister, Foà u. A. geäußerten Auffassung, und daß die Entscheidung der Frage von neuem einer die schwierigen Verhältnisse der modernen Lipoidchemie völlig berücksichtigenden chemischen Untersuchung anheimgestellt werden muß. Trotz der großen Bedeutung, welche den Versuchen Dietrich's, seiner epikritischen Beurteilung dieser Frage für die Anregung zu anderweitiger wissenschaftlicher Forschung zukommt, können sie noch nicht als entscheidend angesehen werden.

Literaturverzeichnis.

1) Albrecht, Über die Bedeutung myelinogener Stoffe im Zellleben, Verhandlung der deutschen patholog. Gesellschaft VI p. 95 1903.
2) —, Die physikalische Organisation der lebenden Zelle, Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. I 1907.
3) Arnold, J., Über Fettansatz und Fettwanderung, Fettinfiltration und Fettdegeneration, Phagocythese, Metathese, Synthese, Virch. Arch. 171 p. 197 1903.
4) Aschoff, Ein Beitrag zur Myelinfrage, (Verh. d. o. Gesellschaft) für Pathologie X 166 1907.
5) —, Zur Morphologie der lipoiden Substanzen, Beitrag z. patholog. Anat. u. z. allgemeinen Path. 47. 1901.
6) —, Allgemeine Pathologie, Lehrbuch.
7) Babes, J., Über das Auftreten von Fett im interstitiellen Gewebe der Niere und im Innern der Nierengefäße, Zentralbl. f. Pathologie Bd. 19 H. 7 1908.
8) Cesa-Bianchi, Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen über die fettige Degeneration und die Myelindegeneration, Frankfurter Zeitschrift für Pathologie III p. 796 1909.
9) Dietrich, A., Experimente über Fettbildung, Verhandlung der deutschen patholog. Gesellschaft IX p. 212 1905.
10) —, Über den Fettgehalt pathologisch veränderter Nieren, Verhandlung der deutschen patholog. Gesellschaft XI p. 10 1907.
11) —, Wandlungen der Lehre von der fettigen Degeneration, Arbeiten aus dem patholog. Inst. Tübingen V 1904.
12) —, Experimente zur Frage der fettigen Degeneration, Münch. med. Wochenschr. Nr. 34 p. 1510 1904.
13) —, Die Fettbildung in implantierten Geweben, Arbeiten aus dem patholog. Inst. Tübingen V p. 451 1904.
14) Dietrich, A., u. Hegler, C., Die morphologischen Veränderungen aseptisch aufbewahrter Organe in ihren Beziehungen zur Autolyse, Arbeiten aus dem patholog. Inst. Tübingen Bd. 4 1903.
15) Dunin-Karwicka, Untersuchungen über das Vorkommen von Fett in Geschwülsten, Beitrag zur Fettfrage, Virchow's Archiv 184 H. 3 1906.
16) Foà, Rio, Beitrag zur Kenntnis der Fettinfiltration, Verhandlung der deutschen patholog. Gesellschaft VIII p. 22 1904.
17) Herxheimer. Über Fettinfiltration und Fettdegeneration, Lubarsch-Ostertag's Ergebnisse der Pathologie und Anatomie VIII p. 625 1902.
18) Hagemeister, F., Beitrag zur Kenntnis des Fettschwundes und der Fettbildung in ihrer Abhängigkeit von Zirkulationsveränderungen, Virch. Arch. 172 p. 72.
19) Jores. L., Über eine der Fettmetamorphose analoge Degeneration der elastischen Fasern, Zentralbl. f. Pathologie Bd. 14 p. 21 1903.
20) Kraus, F., Über Fettdegeneration und Fettinfiltration, Verhandlung der deutschen patholog. Gesellschaft VI p. 37 1903.
21) Kaiserling, C., u. Orgler, A., Über das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Metamorphose, Virchow's Archiv Bd. 167 p. 296 1902.
22) Kawamura, R., Die Cholesterinesterverfettung (Cholesterinsteatose). Aus dem patholog. Institut der Universität Freiburg i. Br. Verlag von Gustav Fischer, Jena 1911.
23) Löhlein, M., Über Fettinfiltration und fettige Degeneration der Niere des Menschen, Virchow's Archiv Bd. 180 1905.
24) Landsteiner u. Mucha, R., Über Fettdegeneration der Nieren, Zentralbl. f. Pathologie Bd. 15 p. 752 1904.
25) Munk, Über lipoide Degeneration, Virchow's Archiv Bd. 194 p. 752 1908.
26) Orgler, Über Beziehungen zwischen chemischem und morphologischem Verhalten pathologisch veränderter Nieren, Verhandlung der deutschen patholog. Gesellschaft VI 1904.
27) Paltauf, R., Über Veränderungen der Leber bei Phosphorvergiftung und genuiner Atrophie, Verhandlung der deutschen patholog. Gesellschaft V p. 91 1902.
28) Richter, Die Veränderungen der in die Bauchhöhle transplantierten Organe, Arbeiten aus dem patholog. Inst. Tübingen V p. 25 1904.
29) Ribbert, H., Die Morphologie und Chemie der fettigen Degeneration, Deutsche med. Wochenschr. Nr. 44 1903.

30) Ribbert, H., Die morphologischen Verhältnisse bei Gegenwart von Fett in Zellen und ihre Verwertung für die Frage nach der Herkunft des Fettes, Verhandlung der deutschen patholog. Gesellschaft VI 1903.
31) —, Über die fettige Degeneration der Niere, Zentralbl. f. allg. Path. 1893.
32) Rosenfeld, Fragen der Fettbildung, Verhandlung der deutschen patholog. Gesellschaft VI p. 73 1903.
33) —, Gibt es eine fettige Degeneration? Verhandlung des Kongresses für innere Medizin Bd. 15.
34) Virchow, Cellularpathologie, VI. Aufl. p. 400 1871.
35) Waldvogel, Autolyse und fettige Degeneration, Virchow's Archiv 177 1904.
36) —, Natur der Phosphorvergiftung, Zentralbl. f. Pathologie Bd. 15 Nr. 33 1904.
37) Weichsel, G., Unterbindung der Nierengefäße zum Studium der fettigen Degeneration, Arbeiten aus dem patholog. Inst. Tübingen V p 140

G. Pätz'sche Buchdr. Lippert & Co. G. m. b. H., Naumburg a. d. S.

G. Pätz'sche Buchdr. Lippert & Co, G. m. b. H., Naumburg a. d. S.